

**PENURUNAN EFIKASI KLOOROKUIN DAN SULFADOKSIN/PIRIMETAMIN  
UNTUK PENGOBATAN MALARIA FALSIPARUM RINGAN DI PULAU  
BINTAN, PROVINSI KEPULAUAN RIAU, TAHUN 2003**

**The decrease of Chloroquine and Sulfadoksine/Pirimetamin efficacy for  
uncomplicated Falciparum Malaria treatment in Bintan Island, Kepulauan Riau  
Province, Year 2003**

Sekar Tuti\*, Rita Marleta Dewi\*, Budi Prasetyorini\*

**Abstract.** To support Malaria Control Program, on July 2002 to December 2003 monitoring the efficacy of chloroquine (CQ) and sulphadoxine/pyrimethamine (S/P) as a first and second line drugs for uncomplicated falciparum malaria treatment had been conducted using WHO's method version 2001 guideline. The study was conducted in Bintan Island - Kepulauan Riau Province, which is bordering with Singapore and Malaysia. The activities conducted in two Health Centers (Tanjung Uban and Kijang). It was found that CQ in treated patients as many as 26.67% cases showed ACPR (Adequate Clinical and Parasitological Responses), 33.33% with ETF (Early Treatment Failure) and 40% considered as LTF (Late Treatment Failure). The overall treatment failure was 73.33%. For S/P treated patients, as many as 87.5% cases showed ACPR and 12.5% cases considered as LTF. The fever clearance time (FCT) in ACPR patients mostly 88.89% occurred on day-1. As many as 7 patients had no temperature increasing since day-0 (below 37.5° C). While the parasite clearance time (PCT) on day-2 was 43.75% and on day- 3 was 50%. It was concluded that there was a significant decreased of chloroquine efficacy for uncomplicated falciparum malaria in Bintan Island area, Kepulauan Riau Province compared to the efficacy status in the year of 2000. As a preliminary result, the efficacy of S/P in this area is 87.5% Considering the result of the study, the people movement and local malaria situation, this area is not suitable to be one of national sentinel sites for anti malaria drug monitoring in Indonesia.

**Keywords:** *Falciparum, malaria treatment, drug efficacy.*

## **PENDAHULUAN**

Data tentang resistensi parasit terutama Plasmodium (P.) falsiparum terhadap klorokuin telah dilaporkan hampir dari seluruh provinsi di Indonesia. (Sekar Tuti, et al. 1994; Tjitra, E. et al. 1997; Sekar Tuti, et al. 2007) Disusul dengan laporan tentang resistensi P. vivaks terhadap obat yang sama di beberapa daerah endemis seperti Papua, Kalimantan Barat dan Sulawesi Utara. (Baird, 1991; Baird, 1997; Fryauff, 1998; Fryauff, 1991)

Sampai dengan akhir tahun 2004 kombinasi sulfadoksine/pirimetamin (S/P) digunakan sebagai obat anti malaria lini-2 untuk pengobatan radikal malaria falsiparum yang tidak sembuh atau gagal pada pengobatan klorokuin. (Ditjen. P2M&PLP, 1996) Pada saat itu obat kombinasi ini lebih sering digunakan untuk mengatasi P. falsiparum yang resisten terhadap klorokuin dari pada kina, karena obat ini hanya diberikan dalam dosis tunggal, mempunyai toleransi baik, dan relatif aman. Namun sekitar tahun 1980 masalah resistensi

terhadap S/P juga mulai dilaporkan dari beberapa daerah di Indonesia. (Rumans, 1979; Hoffman, 1987).

Untuk melengkapi data tentang efikasi klorokuin dan S/P di Indonesia, maka pada tahun 2002 dilakukan studi di beberapa daerah endemik. Salah satu tujuan studi tersebut antara lain adalah di masa yang akan datang wilayah tersebut juga dapat menjadi salah satu daerah sentinel untuk memantau efikasi obat anti malaria yang dipakai oleh program. Telah dipilih beberapa daerah studi antara lain Pulau (P.) Alor (NTT), Purworejo (Jawa Tengah), Tomohon (Sulawesi Utara), dan P. Bintan (Kepulauan Riau). Diharapkan di daerah-daerah tersebut secara berkala (2 atau 3 tahun sekali) dilakukan pemantauan efikasi obat yang digunakan oleh program.

Pulau Bintan merupakan salah satu wilayah dengan masalah malaria tertinggi di Provinsi Kepulauan Riau. Wilayah ini merupakan daerah yang berbatasan dengan Singapura dan Malaysia dimana bisnis pariwisata dan industri berkembang dengan cepat. Daerah ini mempunyai nilai ekonomi

\* Peneliti pada Puslitbang Biomedis dan Farmasi

dan politis yang tinggi, sehingga perlu mendapat perhatian. Laporan tentang adanya penyakit menular salah satu diantaranya malaria, dapat menghambat pertumbuhan pariwisata dan industri di wilayah ini sebagai sumber devisa negara. Pada tahun 1999 masalah malaria masih sangat tinggi di beberapa wilayahnya, angka API (*annual parasite incidence*) berkisar antara 0 % sampai 93,6 %. Program pembasmian atau eradikasi termasuk pengobatan telah dilakukan secara intensif di daerah ini, namun hasilnya masih belum memuaskan. (Dinkes Kabupaten Kepri, 1998)

Di daerah ini, laporan tentang efikasi obat antimalaria masih sangat terbatas. Data terakhir dari tahun 1993 dan 1994 yang melaporkan adanya kasus penurunan efikasi klorokuin untuk pengobatan malaria falsiparum sebesar 33,4% (3/9) dan 75% (3/4). Selama ini, belum ada data tentang efikasi klorokuin pada pengobatan malaria vivaks. (Ditjen P2M & PL, 1996)

Data tentang efikasi S/P untuk pengobatan malaria falsiparum juga sangat terbatas. Pada tahun 1993 hanya 1 kasus yang diperiksa, dan hasilnya masih sensitif atau RI (Resisten derajat-1) menurut metode WHO tahun 1987. Pada tahun 2000 kembali dilakukan pemantauan efikasi klorokuin untuk pengobatan malaria falsiparum ringan dengan metoda WHO tahun 1997 oleh Puskesmas setempat. Didapatkan bahwa 94,45% penderita sembuh (memberi respon klinis dan parasitologis yang memadai). (Puskesmas Tanjung Uban, 2000)

Setelah pemantauan efikasi dilakukan kembali pada tahun 2002-2003, dapat diketahui sejauh mana penurunan efikasi klorokuin dan S/P untuk pengobatan malaria falsiparum ringan pada anak-anak dan dewasa di daerah ini. Data yang didapat menjadi masukan bagi pelaksana program pemberantasan setempat maupun pelaksana program secara nasional.

Berdasarkan data tentang menurunnya efikasi klorokuin di berbagai daerah di Indonesia diantaranya di P. Bintan seperti yang tersebut di atas, maka pada sekitar akhir tahun 2004 program menetapkan kebijakan baru untuk pengobatan radikal penderita malaria falsiparum ringan yaitu penggunaan

kombinasi artesunat + amodiakuin sebagai lini pertama. Sedangkan untuk malaria vivaks masih menggunakan klorokuin. Untuk membunuh gametosit yang berada di dalam darah diberikan primakuin pada penderita malaria falsiparum pada hari pertama saja, sedangkan untuk malaria vivaks selama 14 hari. Di daerah yang mempunyai fasilitas pelayanan kesehatan dengan sarana diagnostik malaria namun belum tersedia obat kombinasi artesunat + amodiakuin, penderita malaria falsiparum diobati dengan sulfadoksin-pirimetamin (SP). (Departemen Kesehatan, 2006)

## BAHAN DAN CARA

### Waktu, tempat dan disain penelitian

Penelitian dilakukan sejak bulan Juni 2002 sampai dengan Mei 2003 pada penderita rawat jalan di Puskesmas Tanjung Uban dan Puskesmas Kijang di P. Bintan, Provinsi Kepulauan Riau. Kedua Puskesmas tersebut dipilih dengan pertimbangan sebagai berikut: 1. Daerah tersebut terletak di daerah hipo-mesoendemik; 2. Mempunyai masalah resistensi *plasmodium* terhadap obat antimalaria yang dipergunakan oleh program; 3. Dapat/mudah dijangkau; 4. Mempunyai dokter dan paramedis yang dapat menangani penderita; 5. Tersedia fasilitas mikroskopis untuk pemeriksaan sediaan darah; serta 6. Jumlah kunjungan penderita rawat jalan lebih dari 50 orang per hari.

Penelitian ini merupakan studi evaluasi prospektif efikasi klorokuin dan S/P untuk pengobatan malaria falsiparum ringan. Penelitian dilakukan berdasarkan protokol WHO versi 2001 tentang pemantauan efikasi obat antimalaria untuk pengobatan malaria falsiparum dan malaria vivaks ringan. Pengamatan dilakukan selama 28 hari menggunakan formulir yang telah disediakan.

Subyek penelitian ini adalah manusia (penderita malaria falsiparum), maka sebelum penelitian dilaksanakan protokol penelitian telah di *review* dan mendapat persetujuan dari Pokja (Kelompok Kerja) Malaria dan Komite Etik Penelitian – Badan

Penelitian dan Pengembangan Kesehatan,  
Departemen Kesehatan RI di Jakarta.

Sampel

Besar sampel ditentukan menggunakan *Lot Quality Assurance Sampling* (LQAS) dengan rumus sebagai berikut:

$$N = \frac{\{Z_{1-\alpha}\sqrt{\{P_o(1-P_o)\}} + Z_{1-\beta}\sqrt{\{P_a(1-P_a)\}}\}^2}{(P_o - P_a)^2}$$

Berdasarkan asumsi bahwa kegagalan pengobatan dengan klorokuin atau S/P sebesar 25% adalah batas tertinggi yang tidak dapat diterima, atau merupakan indikasi bahwa obat tersebut perlu diganti, maka dengan  $P_o \geq 0,25$  dan  $P_a \leq 0,10$  dan tingkat kepercayaan 95% serta kekuatan 80% didapatkan jumlah sampel minimal untuk masing-masing jenis pengobatan adalah 42. Bila ditambah dengan 20% antisipasi *drop out* menjadi 50 sampel (penderita *P. falsiparum*). (WHO, 2001a)

Kriteria inklusi penderita malaria falsiparum ringan yang berpartisipasi dalam penelitian ini adalah sebagai berikut: berumur  $\geq 6$  bulan; menderita infeksi tunggal *P. falsiparum*; kepadatan parasit 1.000 - 100.000/  $\mu$ l darah; dalam 48 jam sebelumnya mempunyai riwayat panas; suhu aksila  $< 39,5^\circ\text{C}$ ; mempunyai akses yang mudah untuk datang ke Puskesmas pada jadwal *follow up* (pemantauan) yang sudah ditentukan, dan penderita atau keluarganya bersedia menandatangani *informed consent*. (WHO, 2001a; WHO, 2001b)

Sedangkan kriteria eksklusi adalah menderita malnutrisi berat; ada tanda-tanda bahaya malaria berat atau malaria dengan komplikasi (tidak dapat minum atau makan, muntah terus menerus, kejang-kejang, kesadaran menurun, tidak dapat duduk atau berdiri) (WHO, 2000), sedang hamil atau menyusui, mempunyai riwayat reaksi hipersensitif atau toleransi yang rendah terhadap obat lain, menderita demam selain malaria, dan menderita malaria campuran (*P. falsiparum* dan *P. vivaks*).

Semua penderita malaria falsiparum yang memenuhi syarat, menandatangani formulir persetujuan setelah penjelasan sebelum minum obat dari amplop yang tertutup. Dalam penelitian ini, penderita

secara acak mendapat salah satu dari 2 jenis antimalaria yang akan diuji yaitu klorokuin dan S/P yang dimasukkan dalam amplop yang tertutup tersebut.

#### Pemeriksaan klinis dan laboratoris

Riwayat sakit penderita, gejala dan tanda-tanda penyakit, dicatat pada formulir yang telah disediakan. Demikian pula berat badan, suhu aksila diukur dan dicatat oleh perawat atau bidan yang sudah dilatih. Pemeriksaan fisik dan keluhan penderita dilakukan oleh dokter Puskesmas.

Semua penderita diperiksa lagi setiap hari *follow up* di Puskesmas, terutama untuk ada atau tidaknya efek samping obat, dan dicatat dalam formulir yang tersedia.

Pada setiap jadwal/waktu pemantauan sediaan darah di buat secara duplikat (2 sediaan) dari darah ujung jari dan apusan tebal dan tipis pada H-0, H-1, H-2, H-3, H-7, H-14, H-21, H-28, dan hari dimana penderita demam lagi atau keadaan umumnya tidak membaik. Kemudian sediaan darah diwarnai dengan Giemsa 10%, dan selanjutnya diperiksa oleh mikroskopis yang telah memiliki sertifikat atau sudah terlatih. Kepadatan parasit dihitung pada sediaan darah tebal per 200 leukosit, dengan asumsi jumlah leukosit 8000 per ul darah. Sediaan darah tebal dinyatakan negatif bila tidak ditemukan parasit di dalam 100 lapangan pandang. Sedangkan sediaan darah tipis diperiksa untuk menentukan species *Plasmodium*.

Pemeriksaan ulang (*cross check*) sediaan darah dilakukan oleh pakar mikroskopis di Jakarta, bila ada sediaan darah yang tidak sama hasil pemeriksaannya di periksa lagi oleh pakar mikroskopis yang

lain. Sedangkan pengukuran hemoglobin dilakukan pada H-0, H-14, dan H-28.

### Pengobatan

Obat yang diberikan kepada yang memenuhi syarat adalah klorokuin atau kombinasi S/P. Klorokuin yang digunakan adalah Resochin<sup>R</sup>/Nivaquine<sup>R</sup>, produksi Bayer/Roche, Jakarta: 1 tablet mengandung 150 mg basa, dengan dosis 25 mg basa/kg berat badan selama 3 hari, per oral satu kali sehari (pada H-0, H-1 dan H-2).

Untuk S/P yang digunakan adalah Suldox<sup>R</sup>/Fansidar<sup>R</sup>, buatan Dumex/Roche, Jakarta, Indonesia. Dimana 1 tablet mengandung 500 mg sulfadoksin plus 25 mg pirimetamin. Dosis yang dipakai adalah 25 mg sulfadoksin/kg berat badan atau 1,25 mg pirimetamin, sekali minum pada H-0.

Setelah minum obat penderita diobservasi di klinik selama  $\pm$  1 jam untuk memastikan bahwa mereka tidak muntah sehingga obat keluar. Bila penderita muntah pemberian obat diulangi, dan waktu observasi diperpanjang menjadi 2 jam. Pada penderita dengan suhu badan 38°C diberikan parasetamol dengan dosis 10 mg/kg berat badan, setiap 8 jam untuk 24 jam (pada hari pertama).

Semua kasus kegagalan pengobatan diobati dengan kina 10 mg/kg berat badan, 3 kali sehari selama 7 hari, ditambah dengan primakuin 0,50-0,75 mg basa/kg berat badan dosis tunggal. Penderita dengan tanda bahaya dirujuk ke rumah sakit untuk pengobatan malaria berat atau malaria falsiparum dengan komplikasi. (Ditjen. P2M&PLP, 1996)

### Penilaian

Respon pengobatan klorokuin atau S/P untuk malaria falsiparum tanpa komplikasi dinilai secara primer dan sekunder.

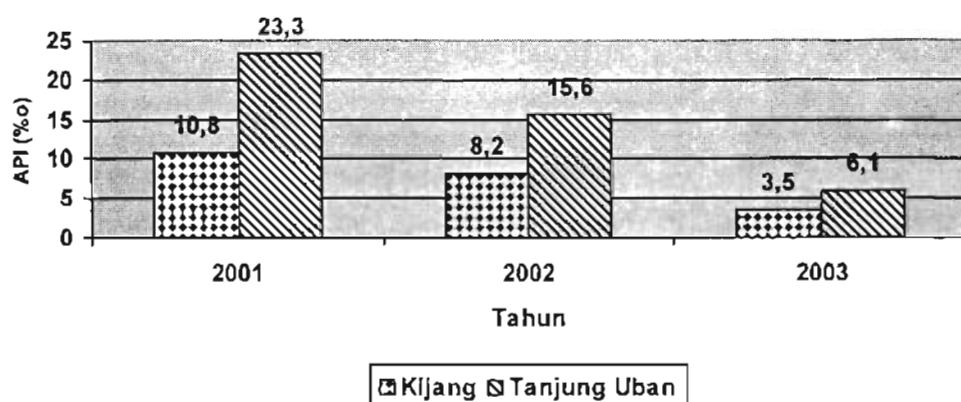
Penilaian primer sebagai berikut: Respon pengobatan berdasarkan data parasitologis dan klinis pada H-28, termasuk sub klasifikasi respon pengobatan yang lain diadopsi dari protokol WHO versi 2001 yaitu: kegagalan pengobatan dini (KPD); kegagalan pengobatan kasep (KPK) yang terdiri dari kegagalan klinis kasep (KKK) dan kegagalan parasitologis kasep (KPaK); serta respon klinis dan parasitologis memadai (RKPM) (WHO, 2001a). Pada kasus-kasus dengan RKPM juga dinilai waktu bebas panas/WBP dan waktu bebas parasit/WBPa.

Untuk respon parasitologis diadopsi dari protokol WHO versi tahun 1967 indikatornya adalah sensitif (S), resisten derajat 1-dini (R1-dini), resisten derajat 1-kasep (R1-kasep), R2 dan R3.

## HASIL

### Situasi malaria di Pulau Bintan

Untuk mendukung kegiatan pemberantasan malaria telah dilakukan berbagai upaya pengendalian seperti penyemprotan atau IRS (*indoor residual spraying*), penggunaan kelambu, larvasida dan metoda kontrol biologis lain. Disamping itu juga dilakukan Disamping itu juga dilakukan kegiatan penemuan kasus dan pengobatan secara rutin. Namun di beberapa daerah seperti di Kecamatan Tanjung Uban dan Kijang kasus malaria masih dilaporkan tinggi. Meskipun ditemukan beberapa kendala dalam melakukan pemberantasannya, kegiatan pengendalian yang dilaksanakan secara umum mempunyai dampak terhadap situasi malaria di daerah ini. Terlihat bahwa kejadian malaria menurun sejak tahun 2001 sampai dengan tahun 2003. *Annual parasite incidence* (API) turun secara bertahap di kedua Puskesmas tersebut seperti yang terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1: Annual parasite incidence (API) di Puskesmas Tanjung Uban dan Kijang, tahun 2001 – 2003.

#### Pemantauan efikasi

Sejak akhir Juli 2002 sampai dengan akhir Desember 2003 sebanyak 2391 kasus malaria klinis telah diperiksa sediaan

darahnya, sebanyak 7,6% (182/2391) positif mengandung *P. falsiparum*, atau *P. vivaks*, atau infeksi campuran *P. falsiparum* dan *P. vivaks*. (Tabel 1).

Tabel 1. Prevalensi malaria positif pada penderita dengan gejala klinik malaria di 2 Puskesmas di Provinsi Kepulauan Riau, Juli 2002 - September 2003.

No	Puskesmas	Kasus malaria klinis	SD positif (%)	Spesies (%)		
				<i>P.falsiparum</i>	<i>P.vivaks</i>	Campuran ( <i>P.f + P.v</i> )
1	Tanjung Uban	1029	85 (8,3)	44 (51,76)	37 (43,53)	4 (4,7)
2	Kijang	1362	97 (7,1)	68 (70,1)	26 (26,8)	3 (3,1)
Total		2391	182 (7,6)	112 (61,5)	63 (34,6)	7 (3,8)

Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa hanya 47 dari 112 penderita malaria falsiparum (42,96%) yang berpartisipasi dalam penelitian ini, 17 kasus diobati dengan klorokuin (KL) dan 30 kasus diobati sulfadoksin/pirimetamin (S/P). Sebagian besar penderita tidak bersedia berpartisipasi dengan berbagai alasan, antara lain pendatang, bekerja sebagai elayan sehingga sering melaut, rumah jauh dari Puskesmas.

Setelah sediaan darah dibaca ulang (*cross check*) oleh pakar mikroskopis, didapatkan bahwa hanya 15 kasus yang diobati dengan KL yang diamati secara

lengkap. Dua kasus dinyatakan *drop out* karena satu (1) kasus menjadi infeksi campuran pada H-1 dan satu kasus yang lain tidak dapat dipantau (*lost of follow up*) pada H-14.

Sedangkan pada kelompok yang diobati dengan S/P hanya 16 dari 30 kasus yang dapat dianalisis. Empat belas kasus tidak dapat dianalisis karena berbagai sebab yaitu 8 kasus kepadatan parasit pada awal penelitian kurang  $< 1000$  per  $\mu$ l darah, 5 kasus tidak dapat dipantau pada H-7, H-14 dan H-28, dan 1 kasus menjadi infeksi campuran pada H-14. (Tabel 2)

Tabel 2. Kasus malaria falsiparum ringan yang diobati dengan klorokuin atau sulfadoksin/pirimetamin di 2 Puskesmas di Provinsi Kepulauan Riau, Juli 2002 – Desember 2003)

No	Obat	Jumlah di obati	Dipantau secara lengkap	Alasan <i>drop out</i>		
				Kepadatan parasit < 1000 per ul darah	Pemantauan tidak lengkap	Menjadi infeksi campuran
1	Klorokuin	17	15	0	1	
2	Sulfadoksin/ pirimetamin	30	16	8	5	1
	Jumlah	47	31	8	6	2

Karakteristik subjek penelitian adalah sebagai berikut: proporsi laki-laki lebih tinggi pada kedua kelompok pengobatan, rata-rata umur penderita yang diobati dengan S/P adalah 22,5 tahun, lebih tinggi dari pada yang mendapat pengobatan KL (16,6 tahun) namun masih dalam satu golongan yaitu dewasa muda.

adalah 5.523 parasit/ul darah dan yang diobati dengan S/P sebanyak 19.713 parasit/ul darah. Suhu badan sebagian besar subyek penelitian pada kunjungan pertama lebih dari 37,5 °C, dan Hb > 10 g/dl. Data demografi karakteristik penderita malaria falsiparum ringan yang diobati dengan KL atau S/P disajikan pada Tabel 3.

Rata-rata kepadatan P. falsiparum pada kelompok yang diobati dengan KL

Tabel 3. Data demografi, dan karakteristik penderita malaria falsiparum ringan yang diobati dengan klorokuin atau sulfadoksin/pirimetamin di Provinsi Kepulauan Riau, Juli 2002 –Desember 2003.

Karakteristik	Klorokuin	Sulfadoksin/ Pirimetamin
Subyek penelitian	17	30
Laki-laki	10	20
Perempuan	7	10
Rata-rata umur (tahun) (Rentang umur)	16,588 ± 11,040 (4 – 40)	22,448 ± 15,144 (4 – 62)
Rata-rata berat badan (Kg) (Rentang berat badan)	39,906 ± 17,767 (13 – 65)	44,796 ± 19,485 (13,5 – 93)
Rata-rata kepadatan parasit aseksual per ul darah (Rentang kepadatan parasit)	5522,353 ± 5717,210 (240 – 21.600)	19712,667 ± 45046,349 (80 – 200.000)
Suhu badan > 37,5° C	14 (82,3%)	19 (63,3%)
Rentang suhu badan (°C)	35,5 – 40,0	34,6 – 40,0
Hb < 10 g/dl	2 (11,8%)	1 (3,3%)
Rentang Hb (g/dl)	8 – 14	9,4 – 14

Dari 4 penderita yang diobati dengan KL, hanya 4 penderita (26,7%) menunjukkan respon klinis dan parasitologis memadai (RKPM), sebagian besar menunjukkan kegagalan pengobatan dini

(KPD) dan kegagalan pengobatan kasep (KPK). Namun sebagian besar subyek yang diobati dengan S/P masih menunjukkan RKPM (87,5%) seperti yang terlihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Efikasi klorokuin dan sulfadoksin/pirimetamin untuk pengobatan penderita malaria falsiparum ringan di Provinsi Riau Kepulauan, Juli 2002 – Desember 2003.

No:	Obat	Jumlah di tes	DO (%)	Dimonitor secara lengkap	Respon		
					RKPM (%)	KPD (%)	KPK (%)
1	Klorokuin	17	2 (11,76)	15	4 (26,67)	5 (33,33)	6 (40)
2	Sulfadoksin /pirimetamin	30	14 (46,67)	16	14 (87,5)	0	2 (12,5)

Penilaian berdasarkan kriteria WHO tahun 1967 yang menitik beratkan kepada respon parasitologis, kurang lebih

menunjukkan hal yang sama meskipun pengelompokan jenis kegagalan pengobatannya sedikit berbeda. (Tabel 5)

Tabel 5. Respon parasitologis pada penderita malaria falsiparum ringan yang diobati dengan klorokuin atau sulfadoksin/pirimetamin di Provinsi Kepulauan Riau, Juli 2002 – Desember 2003).

No	Obat	Jumlah dites	DO	Dimonitor secara lengkap	Respon Parasitologis				
					S	R I dini	R I kasep	R II	R III
1	Klorokuin	17	2	15	4	1	2	5	3
2	Sulfadoksin / pirimetamin	30	14	16	14	0	1	1	0

Waktu bebas panas pada 4 penderita yang diobati dengan KL dengan RKPM terjadi pada H-1 dan H-2. Sedangkan pada 14 penderita yang diobati dengan S/P dengan RKPM tersebar antara H-1 sampai H-7.

Waktu bebas parasit pada 4 penderita yang diobati dengan KL terjadi antara H-1 sampai H-7, demikian juga untuk 14 penderita yang diobati dengan S/P dengan RKPM. (Tabel 6)

Tabel 6. Waktu bebas panas dan Waktu bebas parasit pada penderita malaria falsiparum ringan yang diobati dengan klorokuin atau sulfadoksin/ pirimetamin di Provinsi Kepulauan Riau, Juli 2002 - Desember 2003.

No	Obat	RKPM		Hari			
				H-1	H-2	H-3	H-7
1.	Klorokuin	4	WBP	3	1	0	0
			WBP <sub>a</sub>	1	1	1	1
2.	Sulfadoksin/ Pirimetamin	14	WBP*	4	3	2	3
			WBP <sub>a</sub>	1	7	4	2

Catatan:

\* = dua orang penderita yang diobati S/P suhu badan pada kunjungan pertama (H-0) di bawah (<) 37,5°C

WBP = waktu bebas panas

WBP<sub>a</sub> = waktu bebas parasit

Tingkat haemoglobin (Hb) pada penderita yang diobati dengan KL maupun S/P dengan RKPM tidak berubah secara bermakna pada H-0 dan H-28 ( $p > 0,05$ ).

Pada kelompok yang diobati dengan KL 10 penderita mengandung gametosit, 1 orang sejak H-0 dan yang lain ditemukan pada H-1, H-2, H-3, H-7 serta H-14. Jumlah gametosit cenderung menurun pada

pemeriksaan hari berikutnya. Sedangkan pada kelompok yang diobati dengan S/P, 20 penderita yang mengandung gametosit yang ditemukan pada H-1, H-2, H-3, H-7 dan H-14. Namun sebagian besar atau 60% (12/20) ditemukan pada H-7. Seperti pada kelompok yang diobati dengan KL, di kelompok ini jumlah gametosit juga cenderung menurun pada pemeriksaan hari berikutnya.

## PEMBAHASAN

Sampai dengan batas akhir waktu penelitian jumlah sampel yang diperlukan belum terpenuhi karena jumlah kasus turun. Beberapa faktor mempengaruhi penurunan jumlah kasus di daerah ini diantaranya adalah intensifikasi pemberantasan vektor, penemuan dan pengobatan penderita yang dilakukan oleh Dinas Kesehatan setempat. (Dinkes Kabupaten Kepri, 2001) Keadaan ini baik bagi masyarakat dan pemerintah daerah setempat, serta perkembangan industri dan pariwisata di daerah perbatasan ini.

Pada penelitian ini meskipun jumlah penderita malaria falsiparum yang di tes dengan KL hanya 17 orang, namun penelitian dihentikan karena tidak etis bila dilanjutkan mengingat tingkat resistensi sudah tinggi. Dalam penelitian ini digunakan metoda LQAS untuk penentuan jumlah sampel dimana disebutkan bila sudah ditemukan 5 kasus kegagalan pengobatan dari 16 kasus yang di teliti, maka penelitian harus dihentikan. (WHO, 2001b)

Pada tahun 1993 dan 1994 dengan jumlah sampel yang sangat terbatas, ditemukan masing-masing 33,3 % (3/9) dan 75 % (3/4) kasus resistensi *P. falsiparum* terhadap KL (Ditjen. P2M & PL, 1996). Pemantauan berikutnya pada tahun 2000 pemantauan efikasi KL dilakukan lagi oleh Puskesmas setempat berdasarkan protokol WHO tahun 1997. Ditemukan bahwa hanya 2 dari 36 penderita (5,5%) dengan kegagalan pengobatan kasep (KPK), parasit timbul kembali pada H-7 pada kedua kasus. Dengan perkataan lain pada tahun 2000 sebanyak 94,5% kasus mempunyai RKPM (Dinkes Kabupaten Kepri, 2001), sedangkan dalam penelitian ini (tahun 2002/2003) hanya 26,7% (4/15) yang menunjukkan RKPM. Maka terlihat bahwa hanya dalam waktu 2 –

3 tahun terjadi penurunan efikasi KL untuk pengobatan malaria falsiparum ringan dari 94,5% menjadi 26,7% ( $p < 0,05$ ). Informasi ini sangat penting bagi pengambil kebijakan Program Pemberantasan Malaria setempat dalam menentukan obat antimalaria, obat pencegahan (profilaksis) bagi pendatang, turis dan kelompok risiko tinggi yang lebih tepat. Pada periode waktu yang hampir sama penurunan efikasi KI untuk pengobatan malaria falsiparum ringan juga ditemukan di wilayah Bukit Menoreh Jawa Tengah dan Provinsi Nusa Tenggara Timur (NTT) masing-masing sebesar 47% dan 69% (Maguire, 2002; Sutanto, 2004).

Data tentang efikasi S/P di daerah ini juga sangat terbatas, pada tahun 1993 hanya 1 kasus yang dipantau dan hasilnya masih sensitif atau R1 (Ditjen. P2M & PL, 1996). Dalam penelitian ini sebanyak 30 kasus telah dipantau, namun 14 diantaranya *drop out* dengan berbagai alasan. Alasan yang terbanyak adalah kepadatan parasit  $< 1000$  per  $\mu$ l darah, yang diketahui setelah dilakukan pemeriksaan dan hitung parasit ulang oleh mikroskopis pusat. Hal ini menunjukkan bahwa ketrampilan mikroskopis setempat masih terbatas terutama dalam hal menghitung kepadatan parasit. Untuk meningkatkan ketrampilan mikroskopis setempat (Puskesmas maupun Dinas Kesehatan Kabupaten dan Provinsi) perlu dilakukan pelatihan secara berkala yang diikuti dengan mekanisme *cross check* ke tingkat yang lebih tinggi atau pakar mikroskopis. Sehingga Puskesmas dapat melakukan penemuan kasus, pengobatan, maupun pemantauan efikasi obat secara mandiri dengan lebih tepat.

Dari 16 kasus yang dipantau, didapatkan bahwa efikasi S/P masih cukup baik, 87,5% (14/16) menunjukkan RKPM, dan hanya 12,5% (2/16) yang menunjukkan KPK

Hasil pemantauan ini tidak dapat dibandingkan dengan yang sudah dilakukan terdahulu, karena jumlah sampel pemantauan efikasi saat itu (tahun 1993) hanya 1 kasus. Namun hasil pemantauan ini (tahun 2003) dapat dipergunakan sebagai data awal untuk penelitian efikasi obat antimalaria lain terutama yang di kombinasi dengan atau mengandung S/P.



Maguire, (2002) dan Sutanto, (2004) melaporkan bahwa efikasi S/P juga masih cukup baik di wilayah Bukit Menoreh Jawa Tengah dan NTT masing-masing sebesar 78% dan 91,5%.

Sampai dengan akhir waktu pelaksanaan penelitian, jumlah penderita malaria falsiparum yang berpartisipasi tidak mencapai jumlah yang ditentukan yaitu 50 kasus. Keadaan ini antara lain disebabkan karena musim kemarau panjang pada saat penelitian dilakukan sehingga jumlah kasus berkurang, dan mobilitas penduduk yang tinggi mengakibatkan subyek penelitian sering tidak dapat dipantau pada hari yang telah ditentukan.

Seperti daerah endemik malaria lain di Indonesia penderita malaria banyak yang tinggal di daerah yang jauh dari fasilitas kesehatan, sehingga mereka seringkali melakukan pengobatan sendiri. Beberapa obat antimalaria seperti KL dan S/P bisa dibeli secara bebas di warung atau toko obat. Hasil pengobatan sangat tergantung dari ketepatan penderita "mendiagnosis" diri sendiri atau keluarganya (biasanya berdasarkan pengalaman) dan jumlah obat yang dikonsumsi (dosis). Diduga antara lain hal ini yang mengakibatkan meningkatnya kasus resistensi terhadap obat antimalaria.

Untuk daerah dengan tingkat resistensi *P. falsiparum* terhadap KL tinggi, akan sangat berbahaya bagi penderita yang tidak sembuh dengan obat tersebut namun tidak dapat kembali ke fasilitas kesehatan untuk mendapat obat yang lebih tepat (lini ke-2). Hal ini dapat menyebabkan timbulnya kasus malaria berat. Oleh karena itu pemantauan efikasi obat malaria perlu dilakukan secara berkala sebagai masukan bagi penentu kebijakan pengobatan lokal maupun nasional.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian ini disimpulkan bahwa telah terjadi penurunan efikasi klorokuin terhadap infeksi *P. falsiparum* ringan yang bermakna di wilayah P. Bintan, Provinsi Kepulauan Riau. Sebagai data awal, dapat disampaikan bahwa efikasi S/P di daerah ini masih cukup baik (>75%).

Mengingat daerah ini berbatasan dengan negara tetangga dan merupakan daerah pengembangan industri dan pariwisata, pemantauan efikasi obat antimalaria yang digunakan oleh program perlu dilakukan secara berkala menggunakan sarana dan sumber daya manusia setempat yang ditingkatkan kemampuannya.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih atas dukungan yang telah diberikan terhadap penelitian ini kami sampaikan kepada WHO – SEARO, Direktorat Jendral Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan, Departemen Kesehatan RI, DR. Pascal Ringwald, Dr. PR Arbani, Dr. Ferdinand Laihad, dan Dr. Thomas Suroso.

Kami juga mengucapkan terima kasih kepada Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan - Departemen Kesehatan RI, Kepala Pusat Penelitian dan Pengembangan Pemberantasan Penyakit - Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan - Departemen Kesehatan RI, serta staf laboratorium parasitologi yang tidak dapat kami sebut satu persatu.

## DAFTAR PUSTAKA

- Baird JK, et al. 1991. Resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg.* 44 (5): 547-52.
- Baird JK, et al. 1997. In vivo resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* at Nabire, Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg.* 56(6): 627-631.
- Dinas Kesehatan Kabupaten Kepulauan Riau. 1998. Program Eradikasi Malaria di Pulau Bintan dan Karimun.
- Dinas Kesehatan Kabupaten - Provinsi Kepulauan Riau. 2001. Program Eradikasi Malaria di Pulau Bintan dan Karimun.
- Departemen Kesehatan, Dirjen. PP& PL, Jakarta. 2006. Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia.
- Ditjen-PPM&PLP, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia. 1996. Pengobatan – Malaria no 3, Jakarta: 49.
- Division of Control of Tropical Disease, World Health Organization, Geneva. Assessment of Therapeutic Efficacy of Antimalarial Drugs For uncomplicated *Falciparum* Malaria, 2001a.
- Fryauff DJ, et al. 1998. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in transmigration

- settlements of West Kalimantan, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg.* 59(4): 513-518.
- Fryauff DJ, et al. 1998. Survey of resistance in vivo to chloroquine of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* in North Sulawesi, Indonesia. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 92: 82-83.
- Hoffman SL, et al. 1987. Pyrimethamine-sulfadoxine still effective against *Plasmodium falciparum* in Jayapura, Irian Jaya: RI-type resistance in 2 of 18 patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 81(2): 276-7.
- Maguire Jd, Lacy Md, Sururi, Sismadi P, Krisin, Wiady I, Leksana B, Bangs Mj, Masbar S, Susanti I, Basuki W, Barcus Mj, Marwoto H, Edstein Md, Tjokrosonto S, Baird Jk. 2002. Chloroquine Or Sulfadoxine-Pyrimethamine For The Treatment Of Uncomplicated, *Plasmodium Falciparum* Malaria During An Epidemic In Central Java, Indonesia. *Ann Trop Med Parasitol* 96: 655–668.
- Puskesmas Tanjung Uban. 2000. Efikasi klorokuin untuk pengobatan malaria falsiparum ringan di Kecamatan Bintan Utara.
- Rumans LW, Dennis DT, and Amosoedjono S. 1979. Fansidar<sup>R</sup> resistant falciparum malaria in Indonesia, *Lancet.* 2: 581.
- Sekar Tuti, et al. 1994. Masalah Plasodium falsiparum resisten terhadap klorokuin dan/atau obat antimalaria lain di Kabupaten Banjarnegara, Jawa Tengah. *Majalah Kedokteran Indonesia.* 44 (6):377-383.
- Sekar Tuti, et al. 2007. Pemantauan efikasi klorokuin untuk pengobatan alaria falsiparum ringan di daerah high case incidence (HCI) Banjarnegara, Jawa Tengah. *Buletin Penelitian Kesehatan.* 35(3): 97-107.
- Subdirektorat Malaria, Dirjen. P2M & PL, RI. 1996. Kompilasi data resistensi *P. falsiparum* terhadap obat-obat antimalaria.
- Sutanto I, Sri Supriyanto, Paul Rückert, Purnomo, Jason D. Maguire, And Michael J. Bangs. 2004. Comparative Efficacy Of Chloroquine And Sulfadoxine-Pyrimethamine For Uncomplicated *Plasmodium Falciparum* Malaria And Impact On Gametocyte Carriage Rates In The East Nusatenggara Province Of Indonesia *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70(5) : 467-473
- Tjitra E, et al. 1997. Evaluation of antimalarial drugs in Indonesia. *Bulletin of Health Studies.* 25(1): 27-58.
- Wongsrichanalai C, Pickard Al, Wernsdorfer Wh, Meshnick Sr, 2002. Epidemiology Of Drug-Resistant Malaria. *Lancet Infect Dis* 2: 209–218
- World Health Organization, Geneva. 1967. Chemotherapy of malaria.
- World Health Organization. 2000. Severe falciparum malaria, *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 94 (Suppl 1): S1/1-S1/90.
- World Health Organization: Geneva. 2001b. A general guide for the assessment of therapeutic efficacy of chloroquine for vivax malaria.